

Klinische beslisregels: ervaringen met hyperkaliëmie, hyponatriëmie en doorgesloten INR's

M. van Luin ^{a*}, M.H.H. Maseland ^a, C.T.M. Kerkvliet ^a en C. Richter ^b

^a Afdeling Klinische Farmacie, Alysis Zorggroep, Arnhem.

^b Afdeling Interne Geneeskunde, Alysis Zorggroep, Arnhem.

* Correspondentie: mvanluin@alysis.nl.

Kernpunten

- Klinische beslisregels vormen een aanvulling op de traditionele medicatiebewaking.
- Klinische beslisregels signaleren een ongewenste situatie en blijven die signaleren zolang die situatie blijft voortbestaan, in tegenstelling tot de huidige medicatiebewaking die eenmalig een waarschuwing afgeeft.
- Bij de ontwikkeling van klinische beslisregels is een te lage specificiteit een valkuil.

Het medicatiebewakingssysteem van de apotheek is een essentieel onderdeel in de strijd tegen medicatiefouten. Zo wordt van dit systeem verwacht dat het doseringsfouten, interacties en (relatieve) contra-indicaties uit de stroom van medicatieopdrachten filtert.

Traditionele medicatiebewaking maakt niet gebruik van klinisch-chemische laboratoriumuitslagen. De meeste openbare apotheken hebben deze informatie ook niet tot hun beschikking [1]. Dat is jammer: zonder kennis van het serumcreatininegehalte is bijvoorbeeld de juistheid van sommige geneesmiddeldoseringen niet goed te beoordelen. Ziekenhuisapothekers hebben deze informatie over het algemeen wel en kunnen deze dan ook gebruiken om de medicatiebewaking van klinische patiënten te verbeteren [2]. In dit stuk beschrijven wij onze ervaringen met drie klinische beslisregels (*clinical rules*) die gebruikmaakten van respectievelijk natrium-, kalium- en INR-uitslagen van het klinisch-chemisch laboratorium. Door het serumkaliumgehalte te koppelen aan het medicatiegebruik hoopten wij patiënten te identificeren die kaliumverhogende medicatie gebruikten bij een bestaande hyperkaliëmie. Op een zelfde manier probeerden wij aan de hand van het serumnatriumgehalte patiënten op te sporen met een potentieel medicamenteus geïnduceerde hyponatriëmie. Door ten slotte de INR te koppelen aan geneesmiddelengebruik wilden wij patiënten identificeren met een te hoge INR die geneesmiddelen gebruikten die het effect van cumarines versterken.

Methoden

De Alysis Zorggroep – een samenwerkingsverband tussen Ziekenhuis Rijnstate, Kliniek Velp, Ziekenhuis Zevenaar en Verpleeghuis

Abstract

Clinical rules: experiences with hyperkalaemia, hyponatraemia and elevated INR

Objective

To describe our experience with three clinical rules, which were aimed at identifying patients with potentially drug-induced hyperkalaemia, hyponatraemia or elevated INR levels, respectively.

Methods

The clinical rule 'hyperkalaemia' identified patients who were using potassium-sparing diuretics or potassium supplementation despite a recently measured high potassium level. The clinical rule 'hyponatraemia' identified patients who were using potentially sodium-lowering drugs despite a recent low sodium level. The clinical rule 'elevated INR' identified patients with a recently elevated INR who were using drugs that interact with oral anticoagulation therapy. The output of the three clinical rules was noted during a 2-month period (reference period). Afterwards, hospital pharmacists performed interventions based on the output of these rules during a 2-month period (test period).

Results

Interventions based on the output of the clinical rules prevented patients with hyperkalaemia from being discharged from the hospital while still using drugs which are known to increase serum potassium levels. In addition, the implementation of clinical rules decreased the number of patients with hyponatraemia who used drugs which may lower sodium plasma levels. The clinical rule 'elevated INR' identified a few patients, for whom it was generally difficult to switch from the potentially interacting drug. A limitation of our clinical rules was their low specificity, i.e., the high number of false-positive signals.

Conclusions

The implementation of clinical rules may improve the safe use of drugs, but it is necessary to improve specificity.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(1):7-10

Zevenaar – maakte ten tijde van dit onderzoek (in 2008) gebruik van het ziekenhuisapothekerssysteem Apoth/Medi van iSoft. Er was geen elektronisch voorschrijfsysteem (EVS): op werkdagen verwerkten apothekersassistenten handgeschreven medicatieopdrachten in Apoth/Medi. Het klinisch-chemisch laboratorium gebruikte Labzis van iSoft. Gegevens uit Labzis en Apoth/Medi werden continu aangeboden aan het ziekenhuisinformatiesysteem Mirador, zodat artsen laboratoriumgegevens en medicatiegegevens in één systeem konden inzien.

De klinische beslisregels die wij gebruikten zijn voor ons ontwikkeld

Tabel 1

Meldingen, relevante meldingen en uitkomst van de relevante meldingen van de drie klinische beslisregels bij klinische patiënten

Klinische beslisregel	Aantal meldingen	Aantal relevante meldingen	Uitkomst relevante meldingen			
			labwaarde herstelt spontaan	verdacht geneesmiddel gestaakt	patiënt ontslagen met verdacht geneesmiddel en verstoorde labwaarde	overig
Hyperkaliëmie						
• nulmeting	27	12	4	4	3	1 [□]
• interventie	37	10	1	9	0	0
Hyponatriëmie						
• nulmeting	9	9	3	0	5	0
• interventie	17	14	1	8	5	0
Doorgeschoten INR						
• nulmeting	6	2	0	1	0	1 [◇]
• interventie	9	2	0	0	0	2 [◇]

□₁ patiënt overleed tijdens de nulmeting aan de gevolgen van longkanker (serumkaliumgehalte was 5,3 mmol/l).

◇ Het interagerende geneesmiddel kon niet worden gestaakt, maar de dosering van de cumarine is aangepast.

door PinkRocade Healthcare. Dit IT-bedrijf baseerde zich hierbij op de software die het reeds voor het Vlietland Ziekenhuis had ontwikkeld [3]. Net als in het Vlietland Ziekenhuis (dat ook met Apoth/Medi werkte) was er voor de Alysis Zorggroep geen extra applicatie nodig voor de koppeling van de medicatiebestanden aan de laboratoriumbestanden uit Labzis [3]. Wij konden zelf naar eigen inzicht grenswaarden voor laboratoriumuitslagen en te koppelen geneesmiddelen handmatig aanpassen in de klinische beslisregels. De klinische beslisregel 'hyperkaliëmie' die wij ontwierpen, selecteerde alle patiënten die kaliumsuppletie, spironolacton of triamteren gebruikten en bij wie de voorgaande tien dagen een kaliumspiegel >5,0 mmol/l was bepaald. De klinische beslisregel 'hyponatriëmie' selecteerde alle patiënten bij wie de voorgaande tien dagen een natriumspiegel <130 mmol/l was bepaald en die geneesmiddelen gebruikten die aanleiding kunnen geven tot hyponatriëmie. Op basis van de literatuur en het *Informatorium Medicamentorum* koppelden wij de thiazidediuretica, de serotonerg werkende antidepressiva en de anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine aan deze beslisregel [4-6]. De klinische beslisregel 'doorgeschoten INR' selecteerde alle patiënten bij wie de voorgaande tien dagen een INR boven 5 was bepaald die medicatie gebruikten waarvan bekend is dat die het effect van cumarines kan versterken. De keuze van de hierboven genoemde grenzen is gemaakt in nauw overleg met internist en medeauteur Richter.

Zo lang patiënten aan bovenstaande voorwaarden voldeden (actueel gebruik van een aan de klinische beslisregel gekoppeld geneesmiddel en een laboratoriumwaarde buiten het aangegeven bereik in de afgelopen tien dagen) verschenen zij op een dagelijks automatisch gegenereerde print, die dezelfde opmaak had als eerder beschreven door onze collega's uit het Vlietland Ziekenhuis [3].

Allereerst is gedurende twee maanden driemaal per week de output

van de klinische beslisregels genoteerd, maar hierop volgde geen actie vanuit de apotheek. Deze nulmeting voerden wij uit om te kijken hoe vaak en hoe snel artsen zonder onze tussenkomst geneesmiddelengebruik aanpasten op basis van de genoemde drie klinisch-chemische laboratoriumwaarden. Vervolgens intervieneerden de ziekenhuisapothekers gedurende twee maanden (ook driemaal per week) op meldingen van de klinische beslisregels door telefonisch contact op te nemen met de behandelend arts.

Resultaten

Bij de nulmeting is tijdens twee maanden op 21 werkdagen gescoord, bij de interventiemeting is in een zelfde periode gedurende 19 werkdagen gescoord. Tabel 1 geeft een overzicht van de totale output, de door de ziekenhuisapothekers als relevant beoordeelde output (zie verderop) en de uitkomst van de drie klinische beslisregels bij klinische patiënten; tabel 2 toont dezelfde gegevens voor de verpleeghuispatiënten.

De klinische beslisregel 'hyperkaliëmie' gaf in totaal 75 unieke meldingen gedurende de 40 werkdagen. Bij 64% van deze signalen was spironolacton het signaal-veroorzakende geneesmiddel, bij 29% was dit orale dan wel intraveneuze kaliumsuppletie en bij 7% betrof het signaal triamteren.

In tabel 1 is te zien dat door te interviëren op basis van de output van deze klinische beslisregel is voorkomen dat er klinische patiënten werden ontslagen met een hyperkaliëmie en kaliumverhogende medicatie. Tabel 2 laat zien dat tevens is voorkomen dat verpleeghuispatiënten langdurig (>1 week) bij een bestaande hyperkaliëmie kaliumverhogende medicatie bleven gebruiken. De klinische beslisregel 'hyponatriëmie' gaf in totaal 29 unieke meldingen. Bij 59% van deze meldingen was hydrochloorthiazide het signaal-veroorzakende geneesmiddel, bij 24% was dit een SSRI,

Tabel 2

Meldingen, relevante meldingen en uitkomst van de relevante meldingen van de drie klinische beslisregels bij verpleeghuispatiënten

Klinische beslisregel	Aantal meldingen	Aantal relevante meldingen	Uitkomst relevante meldingen			
			labwaarde herstelt spontaan	verdacht geneesmiddel gestaakt	patiënt >1 week op verdacht geneesmiddel en verstoorde labwaarde	overig
Hyperkaliëmie						
• nulmeting	5	5	0	2	2	1 [◇]
• interventie	6	6	0	6	0	0
Hyponatriëmie						
• nulmeting	3	3	0	0	3	0
• interventie	0	0	0	0	0	0
Doorgeschoten INR						
• nulmeting	3	0	0	0	0	0
• interventie	1	0	0	0	0	0

◇ 1 patiënt overleed tijdens de nulmeting aan een de gevolgen van blaaskanker (serumkaliumgehalte was 5,4 mmol/l)

bij 10% carbamazepine en bij 6% betrof het een combinatie van hydrochloorthiazide met ofwel carbamazepine (n = 1, 3%) ofwel een SSRI (n = 1, 3%).

Tabel 1 laat zien dat tijdens de interventieperiode 8 maal een potentieel verdacht geneesmiddel is gestaakt tegen 0 maal in de nulmeting. Toch zijn nog steeds 5 patiënten ontslagen met een hyponatriëmie en potentieel natriumverlagende medicatie. Opvallend was dat bij 4 van 5 vijf patiënten sprake was van SSRI-gebruik. Bij 2 van hen werd aan andere oorzaken voor de hyponatriëmie gedacht. Bij 2 andere patiënten werd staken van de SSRI niet opportuun geacht, ondanks een lage natriumspiegel (respectievelijk 129 en 127 mmol/l).

De beslisregel 'doorgeschoten INR' genereerde enkele relevante meldingen. Van de 2 patiënten in de nulmeting gebruikte 1 patiënt miconazol orale gel, wat had geleid tot een sterk verhoogde INR van 12. De reguliere medicatiebewaking had deze interactie overigens moeten onderscheppen: deze combinatie is gecontraïndiceerd. Toen deze patiënt geselecteerd werd met deze klinische beslisregel is dan ook, ondanks dat het de nulmeting betrof, contact opgenomen met de behandelend arts, die zich niet realiseerde dat miconazol de doorgeschoten INR veroorzaakte. De andere patiënt die tijdens de nulmeting is gesignaleerd, was levothyroxine gaan gebruiken onder orale antistolling.

Ook tijdens de interventieperiode zijn 2 patiënten gevonden met een relevante melding. In beide gevallen bleek het veroorzakende geneesmiddel amiodaron en in beide gevallen bleek de arts de verhoogde INR te hebben opgemerkt. In een van deze gevallen was een relatie gelegd met het starten van amiodaron. In het andere geval was deze relatie niet gelegd.

Bij de resultaten valt ten slotte op dat een groot deel van de meldingen niet relevant was. De beslisregel 'doorgeschoten INR'

scoorde wat dit betreft het slechtst. Zo werd tijdens de nulmeting bij maar 2 van de 6 klinische patiënten een relevant signaal afgegeven. Bij het merendeel van de niet-relevante signalen was reeds gedurende lange tijd (>3 maanden) sprake van gebruik van het interagerende medicament en was een relatie tussen de nu plots verhoogde INR en het gebruik van het desbetreffende geneesmiddel weinig aannemelijk. Ook de beslisregel 'hyperkaliëmie' gaf een groot aantal vals-positieve meldingen. De oorzaak hiervan was in ongeveer de helft van de gevallen dat de kaliumspiegel bij het verschijnen van de melding reeds gedaald was tot een normale waarde. De oorzaak van de andere helft van de vals-positieve signalen was dat de arts het kaliumverhogende middel recent al had gestaakt. Doordat de staking nog niet was verwerkt in het ziekenhuisinformatiesysteem, werd in deze gevallen een vals-positief signaal gegenereerd.

Beschouwing

Uit deze studie komt naar voren dat de klinische beslisregels 'hyponatriëmie' en 'hyperkaliëmie' kunnen fungeren om bijwerkingen op te sporen en potentiële medicatiefouten te voorkomen. Door systematisch te interveniëren is voorkomen dat er klinische patiënten werden ontslagen met kaliumverhogende medicatie bij een bestaande hyperkaliëmie. Uit de nulmeting blijkt dat dit in de reguliere klinische praktijk nog regelmatig voorkomt. Uit de nulmeting blijkt verder dat in verpleeghuizen soms langdurig kaliumverhogende medicatie wordt gebruikt bij een bestaande hyperkaliëmie. Implementatie van de klinische beslisregel 'hyperkaliëmie' zorgde ervoor dat dit niet meer voorkwam.

Bij de nulmeting van de klinische beslisregel 'hyponatriëmie' viel op dat artsen niet snel een SSRI of een thiazidediureticum staken bij patiënten met een natriumspiegel van 130 mmol/l of lager. Actieve

interventie vanuit de apotheek zorgde ervoor dat er minder patiënten werden ontslagen met een hyponatriëmie en potentieel natriumverlagende medicatie. Artsen bleken hierbij eerder geneigd het gebruik van thiazidediuretica te staken; het tegenovergestelde gold voor SSRI's. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat staken of switchen van een antidepressivum als ingrijpender wordt beschouwd voor de patiënt. Overigens is het natuurlijk zo dat hyponatriëmie niet alleen optreedt als bijwerking van medicatie. De signalering van de apotheek dient er in elk geval op zijn minst toe dat serieus wordt nagedacht over het al dan niet staken van potentieel natriumverlagende medicatie bij patiënten met een bestaande hyponatriëmie.

Klinische beslisregels kunnen een belangrijke dimensie toevoegen aan de huidige medicatiebewaking. Binnen de Alysis Zorggroep is de huidige medicatiebewaking gebaseerd op de Z-Index. Na een beoordeling op klinische relevantie hebben wij een aantal interactiemeldingen onderdrukt om zo de kans op *alert fatigue* bij voorschrijvers, maar ook bij onszelf, te minimaliseren [7]. Wanneer wij bijvoorbeeld kijken naar interacties die betrekking hebben op serumkaliumspiegels, kiezen wij ervoor een arts geen signaal te geven op het moment dat hij de combinatie van een kaliumsparend diureticum en kaliumsuppletie voorschrijft [7]. Het is onzes inziens beter pas een signaal te geven als gebruik van een combinatie daadwerkelijk tot een ongewenst effect dreigt te leiden (de kaliumspiegel komt boven 5,0 mmol/l). Zo neemt de specificiteit van de medicatiebewaking toe. Een ander voordeel van werken met klinische beslisregels is dat een signaal iedere dag verschijnt zolang een ongewenste situatie bestaat. Dit in tegenstelling tot de huidige vorm van medicatiebewaking waarbij slechts een eenmalige waarschuwing wordt gegeven bij start van een combinatie die mogelijk aanleiding kan geven tot een ongewenst effect.

Helaas kennen de klinische beslisregels die wij hebben opgesteld nog een lage specificiteit (veel vals-positieve meldingen, zie de tabellen 1 en 2). Hiervoor zijn twee hoofdoorzaken te benoemen. Ten eerste is een groot aantal vals-positieve meldingen veroorzaakt doordat medicatieoverzichten in Mirador achterliepen bij de werkelijkheid. Ten tijde van dit onderzoek werd immers niet direct elektronisch voorgeschreven in een EVS, maar zijn medicatieopdrachten handmatig geschreven en later ingevoerd in Apoth/Medi door onze apothekersassistenten. Invoering van een EVS zal leiden tot een actueel medicatieoverzicht en dus tot minder vals-positieve meldingen van onze klinische beslisregels.

Een andere mogelijkheid om de specificiteit van klinische beslisregels te verbeteren, is ze zo te programmeren dat ze geen signaal meer genereren indien een afwijkende laboratoriumwaarde is gevolgd door een normale laboratoriumwaarde. Onze beslisregels gaven nu nog een melding bij iedere patiënt bij wie de afgelopen tien dagen een afwijkende laboratoriumwaarde was bepaald, ook al was later in de tijd bij die patiënt een normale laboratoriumwaarde

gemeten. Voor de beslisregel betreffende de INR geldt nog dat veel vals-positieve meldingen zijn gegenereerd bij patiënten die reeds langdurig bepaalde medicatie gebruiken in de thuissituatie. Mogelijk is deze beslisregel te verfijnen door alleen patiënten met een verhoogde INR te selecteren die binnen enkele dagen voorafgaand aan de INR-bepaling zijn gestart met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het effect van cumarines kunnen versterken.

Ook Rommers en collega's beschreven recent een groot aantal vals-positieve *alerts* van de door hen opgestelde klinische beslisregels. Zij beschrijven mooi hoe ook in een EVS nog vals-positieve signalen kunnen worden gegenereerd doordat sommige geneesmiddelen worden voorgeschreven in een vrij tekstveld [8]. Het lijkt daarom verstandig om met de in het Catharina-ziekenhuis te Eindhoven ontwikkelde *plan-do-check-act*-strategie klinische beslisregels verder te verfijnen [9]. Daarnaast is toe te juichen dat de NVZA een landelijke werkgroep Clinical Rules in het leven heeft geroepen, die naar verwachting sterk zal bijdragen aan de landelijke implementatie van goed uitontwikkelde klinische beslisregels. Klinische beslisregels vormen een aanvulling op het traditionele systeem van medicatiebewaking. Net als bij de traditionele medicatiebewaking is een lage specificiteit van de gegenereerde meldingen een reëel gevaar. Daarom is landelijke implementatie van goed uitontwikkelde klinische beslisregels gewenst om de medicatieveiligheid van Nederlandse patiënten op een efficiënte manier te verbeteren.

LITERATUUR

- 1 de Leeuw M. Verbluffende reductie vermijdbare fouten. Intensieve bewaking van nierfunctie loont. *Pharm Weekbl* 2009;144(5):14-7.
- 2 Maseland M. Metformine en antibiotica boosdoeners. Ziekenhuisapotheker hard nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. *Pharm Weekbl* 2005;140(16):533-5.
- 3 Mohan-Gayadien KP, Lau H. Medicatiebewaking vandaag de dag. Signaleringsysteem MedicatieRisico's: een stap verder in de medicatiebewaking. *Pharm Weekbl* 2006;141(46):1444-8.
- 4 Wijnen HH, van Schendel FM, Olde Rikkert MG, et al. Hyponatraemia during the use of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs): reports from 1992-2002. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1921-4.
- 5 Kalksma R, Leemhuis MP. Hyponatremia caused by thiazide diuretics: be aware of drug combinations which enhance this effect. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2109-10.
- 6 Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, et al. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:143-8.
- 7 Jansen MMPM, Nagtegaal JE. (Verbeterde) medicatiebewaking in ziekenhuizen op komst. Ziekenhuis Rijnstate duikt in interactiebestanden KNMP. *Pharm Weekbl* 2000;135(38):1415.
- 8 Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar HJ. Opsporing van patiënten met een (potentieel) adverse drug event aan de hand van clinical rules. Een pilotonderzoek. *PW Wetensch Platf* 2009;3:67-71.
- 9 Wessels-Basten SJW, Scheepers-Hoeks AMJW., Scherders MJWT, et al. Reuzenstap in verbetering medicatiebewaking. Medicatiefout te voorkomen bij 76% lithiumgebruikers. *Pharm Weekbl* 2009;144(5):20-2.